INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°79

BUSCA REALIZADA EM 24 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 21 ARTIGOS E 15 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

DISQUE SAÚDE 136

SUMÁRIO

VACINAS

ARTIGO DE REVISÃO \ ÍNDIA

Neste artigo de revisão, os autores discutem e exploram novas estratégias de desenvolvimento de vacinas, especialmente focadas em terapias baseadas em células-tronco (com e sem células imunes), e ensaios de vacinas baseadas em RNA e DNA (ácido nucleico), que vêm sendo investigadas por universidades e empresas farmacêuticas durante a pandemia da COVID -19. Os autores buscaram estudos clínicos em bases de registro, como *ClinicalTrials.gov*, ou *Chictr.org.cn*, e estudos pré-clínicos em sites de universidades e de empresas farmacêuticas, além de informações em bases de literatura cinzenta. Inicialmente, discutem sobre os mecanismos, vantagens e desvantagens da terapia com células tronco, e apresentam referências que demonstram a segurança e eficácia do transplante intravenoso de células tronco mesenquimais (CTM) para o tratamento de pacientes com pneumonia por COVID-19. Comentam a metodologia e os resultados iniciais de um estudo clínico de fase II com a tecnologia PDX-PAD, desenvolvida pela empresa *Pluristem Therapeutics Inc.*, que investiga o uso de CTM com propriedades imunomoduladoras para o tratamento de pneumonia em pacientes com COVID-19. Apresentam também os resultados de um ensaio pré-clínico com a tecnologia "LIFNano", fruto da aplicação dos princípios da nanotecnologia na geração de células-tronco sintéticas, que mostraram mil vezes mais potência que fator inibidor da leucemia (LIF) solúvel, e que desempenha um papel essencial na neutralização da tempestade de citocinas nos pulmões durante a pneumonia viral. Por fim, discutem sobre os princípios básicos da geração de uma resposta imune com as vacinas baseadas em ácidos nucleicos, e apresentam vários estudos clínicos e pré-clínicos em desenvolvimento que utilizam esta tecnologia. Segundo os autores, as vacinas de RNA e DNA oferecem potencial para um desenvolvimento mais rápido da vacina, porque o RNA e o DNA sintéticos são mais fáceis de construir e são relativamente mais seguros, com imenso potencial de aumentar o volume de produção em comparação com as vacinas tradicionais. Alegam que os resultados preliminares dos ensaios com CTM pavimentam o caminho para que essa estratégia de tratamento seja explorada em um grande número de pacientes afetados com formas graves de COVID-19 em todo o mundo. Por fim, os autores esperam que essas estratégias inovadoras de vacinas possam abrir novas perspectivas no manejo da COVID-19 e que em breve toda a humanidade esteja livre do atual surto viral.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de artigos de revisão. Em leitura crítica, observou-se que os autores informaram com clareza as estratégias de busca utilizadas para selecionar as referências apresentadas no artigo. Considera-se que tais referências são coerentes com as discussões levantadas pelos autores. Informa-se que as buscas realizadas pelos autores foram feitas entre 03/03 e 21/05 de 2020, portanto, é possível que estratégias mais recentes de desenvolvimento de vacinas não estejam contempladas nesta revisão.

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde (OMS) traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 25 vacinas em fase clínica e 141 em fase pré-clínica. As vacinas ChAdOx1-S, da *University of Oxford*/AstraZeneca, a inativada com adjuvante de vacinas alúmen da Sinovac, a inativada da *Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm*, a inativada da *Beijing Institute of Biological Products/ Sinopharm* e a vacina LNP-encapsulated mRNA da Moderna/NIAID se encontram em fase 3 de avaliação. As seguintes vacinas que estão em fase clínica de desenvolvimento 1/2 são: vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; proteína recombinante adjuvante (RBDDimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Instituto de Microbiologia, Academia de Ciências Chinesa; Vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals/International Vaccine Institute; Vacina de plasmídeo de DNA com adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; Vacina de plasmídeo da Cadila Healthcare Limited; Vírus inativado da Bharat Biotech; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; Vacina RBD-based da Kentucky Bioprocessing Inc; 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 1: Vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium, baseada em adenovírus do Gamaleya Research Institute; vacina nativa com subunidade trimérica de proteína Spike da Clover Biopharmaceuticals Inc./ GSK/Dynavax; recombinante de proteína spike com adjuvante Advax™ da Vaxice Pty Ltd/Medytox; vacina de Proteína Spike estabilizada por clamp molecular da Universidade de Queensland/GSK/Dynavax; LNP-nCoVsaRNA do Imperial College London; vacina de mRNA da Curevac e outra da People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/Walvax Biotech; de VLP derivado de planta com adjuvante da GSK ou Dynavax da Medicago Inc.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

VACINAS

OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo, os autores discutem que o desenvolvimento de vacinas para a COVID-19 está sendo acelerado em parte devido à Coalizão para inovações em preparação para epidemias (CEPI), criada desde 2017. Tradicionalmente a linha do tempo para desenvolver uma vacina é de 15 a 20 anos, porém, para a COVID-19, a esperança é que uma vacina esteja disponível em 12 a 18 meses. O curto tempo só é possível em razão da existência de cronogramas acelerados para o desenvolvimento de vacinas para alcançar a Lista de Uso de Emergência da OMS, ao mesmo tempo em que se busca atender os caminhos regulatórios por meio das agências reguladoras nacionais. Eventos adversos raros provavelmente só serão detectados quando grandes populações forem imunizadas. Os autores também reforçam que

nenhuma vacina de DNA ou RNA foi até agora licenciada em humanos. Maior ênfase foi dada à vigilância de segurança da vacina, como sendo um aspecto crítico durante a implantação. Esta vigilância deve ser capaz de detectar e investigar rapidamente os eventos adversos de interesse especial, e aqueles que ocorrem em seguimento a vacinação mas que não possuem relação direta com a vacina, para determinar se a relação temporal é causal ou coincidência. Esse tipo de vigilância deve ser preparada desde agora pois manterá a confiança do público na vacina. Existe a possibilidade da vacina ser usada ao mesmo tempo em que a COVID-19 estiver circulando, o que impõe um desafio adicional à vigilância de segurança na distinção entre os resultados causados pela doença e aqueles causados pela vacina. A vigilância deve ser garantida inclusive em países de renda baixa e média (LMIC). Os autores concluem que a vacina é provavelmente a ferramenta mais importante no combate a COVID-19 a longo prazo, e que se deve investir em vigilância ativa de segurança de vacinas desde agora, em todo o mundo e especialmente nos LMIC. O Modelo Global de Segurança para Vacinas da OMS 2.0 oferece a estrutura para isso e deve ser totalmente financiado e implementado.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, o artigo atendeu 8 de 8 critérios analisados. Foram enfatizados os aspectos de vigilância de segurança da vacina com exemplos da sua importância em analogia a outras vacinas já desenvolvidas. Um dos autores declararam conflito de interesse, mas que não impacta negativamente o estudo já que nenhuma vacina específica foi defendida por eles.

REMDESIVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *BRASIL*

Esta revisão investigou os registros do uso de Remdesivir em pacientes com COVID-19 até abril de 2020, usando as bases eletrônicas MEDLINE, SCIELO, LILACS e PUBMED. Também foram incluídos textos de recomendação e manuais já publicados pela OMS. O Remdesevir, originalmente desenvolvido pela farmacêutica Gilead para tratamento do Ebola, mostrou-se ineficaz. No entanto, este fármaco se mostrou eficaz em ensaios *in vitro* e *in vivo* para o tratamento de outros vírus, MERS e SARS, os quais são estruturalmente similares ao SARS-CoV-2. Os autores citam dois estudos. No primeiro, uma coorte de pacientes graves hospitalizados por COVID-19 em diferentes países (EUA, Europa, Canadá e Japão), foi tratada com Remdesivir de forma compassiva e foi observada uma melhora clínica em 36 dos 53 (68%) pacientes. No entanto, é preciso avaliar a eficácia da abordagem adotada por meio de ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo. No segundo estudo, participaram 237 pacientes graves internados por COVID-19, para os quais o Remdesivir não foi associado a benefícios clínicos estatisticamente significativos. No entanto, pareceu haver uma tendência, não confirmada pelos testes estatísticos usados, de que os pacientes que receberam o medicamento (158) tiveram um tempo médio de recuperação menor do que aqueles que receberam placebo (79). Atualmente, pelo menos 23 ensaios com o Remdesivir estão sendo conduzidos em vários países, com a intenção de estudar 23.500 pacientes. No entanto, menos de um quarto desses ensaios são duplos-cegos e alguns são estudos observacionais não controlados. Dessa forma, embora os estudos até agora

tenham mostrado que a administração de Remdesivir é adequadamente tolerada, são necessários mais testes clínicos devidamente controlados. Até o momento, não é possível concluir quais são os benefícios do uso de Remdesivir e em quais situações ele deve ser utilizado.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, os autores cumpriram 6 dos 16 critérios apresentados, sendo que 4 não se aplicam porque não foi incluída metanálise. A revisão está bem apresentada e discute bem os resultados e as limitações dos 2 principais resultados clínicos já publicados sobre o tema. Apesar de os demais estudos ainda se encontrarem em andamento, os autores já apontam possíveis vieses e limitações dos resultados que serão gerados por alguns deles.

HIDROXICLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

ENSAIO CLÍNICO \ *BRASIL*

Trata-se de um ensaio clínico controlado, multicêntrico (55 hospitais brasileiros – Coalition COVID-19 Brasil I), randomizado e aberto, cujo objetivo foi avaliar se a hidroxicloroquina (HCQ), isoladamente ou em combinação com a azitromicina (AZ), seria efetiva na melhoria do estado clínico de pacientes com COVID-19 leve a moderada com avaliação em até 15 dias de internação. O estudo incluiu pacientes, com 18 anos ou mais e que foram hospitalizados com suspeita ou confirmação de COVID-19, com até 14 dias de início dos sintomas. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para receber tratamento padrão (grupo controle), tratamento padrão mais HCQ 400 mg duas vezes ao dia por 7 dias, ou tratamento padrão mais HCQ 400 mg duas vezes ao dia mais AZ 500 mg uma vez ao dia por 7 dias. O desfecho primário foi verificar o estado clínico aos 15 dias de internação, conforme uma escala ordinal de sete níveis. O desfecho primário foi avaliado em todos os pacientes que ainda estavam no hospital no dia 15 e em pacientes ambulatoriais (por meio de entrevista por telefone) o mais próximo possível do dia 15. Foram recrutados 667 pacientes, incluindo 504 com COVID-19 confirmada por RT-PCR e 161 sem diagnóstico confirmado de Covid-19. Um total de 217 pacientes receberam HCQ mais AZ, 221 receberam HCQ e 229 receberam tratamento padrão (grupo controle). A idade média foi de 50 anos e a maioria eram homens (58%). Entre os pacientes com COVID-19 confirmada, não houve diferenças significativas entre os grupos nas chances proporcionais de ter uma pontuação maior (pior) na escala de sete pontos aos 15 dias (HCQ mais AZ *vs.* controle: odds ratio, 0,99; Intervalo de confiança de 95% [IC], 0,57 a 1,73; p = 1,00; HCQ isolada *vs.* controle: odds ratio, 1,21; IC95%, 0,69 a 2,11; p = 1,00; e HCQ mais AZ *vs.* HCQ isolada: odds ratio 0,82; IC95%, 0,47 a 1,43; p = 1,00). Na análise por intenção de tratar, também não houve efeito significativo do tratamento com HCQ mais AZ ou HCQ isoladamente em comparação com o grupo controle. Não houve diferenças significativas em nenhum dos desfechos secundários. Um total de 43 pacientes recebeu ventilação mecânica durante os primeiros 15 dias (11,0% dos pacientes designados para receber HCQ mais AZ, 7,5% daqueles no grupo com HCQ isolada e 6,9% no grupo controle). Os números médios (± DP) de dias vivos e livres de suporte respiratório foram de 11,1 ± 4,9 no grupo designado para receber HCQ mais AZ, 11,2 ± 4,9 no grupo com HCQ isolada e 11,1 ± 4,9 no grupo

controle. Dezoito pacientes morreram no hospital (5 pacientes designados para receber HCQ mais AZ, 7 no grupo com HCQ isolada e 6 no grupo controle). Mais eventos adversos foram relatados em pacientes que receberam HCQ mais AZ (39,3%) ou HCQ isoladamente (33,7%) do que naqueles que receberam azitromicina isolada (18,0%) ou nenhum dos medicamentos em estudo (22,6%). Eventos adversos graves ocorreram em nove pacientes. Pacientes que receberam HCQ, com AZ ou isoladamente, tiveram mais eventos de prolongamento do intervalo QTc e elevação dos níveis de enzimas hepáticas do que o grupo controle. Os autores concluem que em pacientes hospitalizados com COVID-19 leve a moderada, não há diferença significativa no resultado do estado clínico em 15 dias entre os grupos que receberam tratamento padrão, hidroxicloroquina isolada ou hidroxicloroquina associada à azitromicina.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a *Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados*, no geral, o estudo apresenta risco de viés baixo a moderado. 1) Geração da sequência aleatória: a lista de randomização foi gerada eletronicamente utilizando software apropriado (baixo risco de viés); 2) Ocultação de alocação: o sigilo foi mantido por meio do sistema de randomização automatizado, central, via internet, disponível 24 horas por dia, desenvolvido por equipe de programadores e pesquisadores do Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração (baixo risco de viés); 3) Cegamento de participantes e profissionais: trata-se de estudo aberto, onde os pacientes e investigadores não foram cegos para as medicações em uso (alto risco de viés); 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: os avaliadores de desfecho estavam cegos para o tratamento alocado (baixo risco de viés); 5) Desfechos incompletos: infere-se que houve perda de dados, perda de registros ou perda de seguimento. Há relatos de que menos pacientes no grupo controle tiveram avaliações eletrocardiográficas seriadas realizadas durante o acompanhamento do que pacientes nos outros dois outros grupos. Esse fato pode sugerir um viés de registro (menor tendência de monitoramento nos desfechos do braço controle). Além disso, os autores mencionam no suplemento que os dados ausentes para os desfechos secundários (escala de 6 níveis em 7 dias e dias livres de suporte respiratório em 15 dias) foram avaliados usando imputação multivariada por equações em cadeia, usando idade inicial, oxigênio suplementar e escala de resultados ordinais de 7 níveis aos 15 dias Apesar da intenção do manejo estatístico da perda de registros, espera-se que as avaliações planejadas tivessem sido cumpridas. (moderado risco de viés para o conjunto desse item); 6) Relato de desfecho seletivo: os desfechos previstos no protocolo foram avaliados no estudo (baixo risco de viés); 7) Outras fontes de viés: o estudo informou que apresentou desvios de protocolo como: a falta de medicamentos a serem administrados durante a pesquisa clínica (não se sabe se foi medicamentos relativos à intervenção ou tratamento padrão); pouca clareza sobre um grupo de 50 pacientes que tomou somente azitromicina e foram incluídos na análise de segurança, mas não foram incluídos em outras análises. Além disso, a inclusão de pacientes com até 14 dias de sintomas, sendo possível que as intervenções utilizadas tenham alguma ação mais precocemente (por exemplo em até 7 dias do início dos sintomas) ou que seus efeitos estejam diluídos em parte da população analisada – heterogeneidade clínica dos pacientes incluídos na pesquisa (alto risco de viés).

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E CANADÁ*

Trata-se de três ensaios clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo, investigando a hidroxicloroquina (HCQ) como profilaxia pré-exposição (PREP), profilaxia pós-exposição (PEP) e tratamento precoce para COVID-19 (PET). Neste artigo foram divulgados apenas os dados relativos à segurança quanto ao uso deste medicamento e foram avaliados efeitos colaterais e eventos adversos graves. A dosagem de HCQ para os ensaios de PEP e PET foi de 800 mg de carga, seguida de 600 mg em 6-8 horas e, em seguida, 600 mg diariamente por cinco dias no total. A dosagem de HCQ para PREP foi administrada 400 mg por via oral uma vez, seguida de 400 mg 6 a 8 horas depois, depois 400 mg semanalmente ou duas vezes por semana durante o período de acompanhamento, de até 12 semanas. Foram inscritos 2.795 participantes, cuja idade média foi de 40 (IQR 34-49) anos e 59% (1633/2767) não relataram condições médicas crônicas. No total, 2.324 (84%) participantes relataram dados de efeitos colaterais e 638 (27%) relataram pelo menos um efeito colateral da medicação. Os efeitos colaterais foram relatados no braço HCQ em 29% dos participantes diariamente, 36% duas vezes por semana, 31% uma vez por semana em comparação com 19% no braço placebo. Os efeitos colaterais mais comuns foram dor de estômago ou náusea (25% diariamente, 18% duas vezes por semana, 16% semanal, *vs.* 10% com placebo), seguidos por diarreia, vômito ou dor abdominal (23% diariamente, 16% duas vezes por semana, 12% semanalmente, contra 6% para o placebo). Dois indivíduos foram hospitalizados por arritmias atriais, um com placebo e outro com HCQ duas vezes por semana. Nenhuma morte repentina ocorreu. Os autores concluem que os dados dos três estudos demonstraram que os efeitos colaterais gastrointestinais eram comuns, porém leves, com o uso de HCQ, enquanto efeitos colaterais graves eram raros.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, o estudo tem risco de viés incerto a baixo. 1) Geração de sequência aleatória: risco de viés incerto, não há informação suficiente para julgar; 2) Ocultação da alocação: risco de viés incerto, não há informação suficiente para julgar; 3) Cegamento de participantes e profissionais: risco de viés incerto, não há informação suficiente para julgar; 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: risco de viés incerto, não há informação suficiente para julgar; 5) Desfechos incompletos: baixo risco de viés, pois as perdas foram semelhantes entre os grupos; 6) Relato de desfecho seletivo: baixo risco de viés, os desfechos previstos foram relatados. 7) Outras fontes de viés: não mencionadas. Os autores mencionam que trata-se de um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, porém não descrevem a metodologia, por isso foram considerados riscos de viés incertos.

TOCILIZUMABE

COORTE \ POLÔNIA

Acredita-se que o tocilizumabe, um inibidor do receptor da interleucina-6 (IL-6), pode diminuir a resposta inflamatória e controlar os sintomas da COVID-19, mas as evidências são escassas. Este estudo retrospectivo incluiu pacientes com COVID-19 grave em sete centros na Polônia, que necessitavam de oxigenoterapia e que receberam tratamento com tocilizumabe. O tocilizumabe foi injetado por via intravenosa em uma dose única máxima de 800 mg e, se não houvesse melhora clínica, a dose poderia ser repetida após 8 horas, pelo menos. Os pesquisadores avaliaram as mudanças no estado clínico e nos marcadores inflamatórios durante o tratamento dos pacientes. Os critérios de inclusão foram: tosse, dispneia ou febre (> 38°C), resultado positivo para SARS-CoV-2 (por RT-PCR); alterações pulmonares típicas na radiografia de tórax (opacidades em vidro fosco) ou na tomografia computadorizada de tórax (TC), necessidade de oxigenoterapia contínua, saturação de oxigênio ≤ 94% a qualquer momento após a admissão e concentração sérica de IL-6 acima do limite superior do normal. Dos 28 pacientes incluídos, dezenove (19) eram do sexo masculino. A idade média dos participantes foi de 61,7 ± 12,4 anos. O tempo médio desde o início dos sintomas até a primeira dose de tocilizumabe foi de 10,5 ± 5,7 dias. Como resultado, os autores informaram que o estado clínico melhorou, em 24h, em 11 pacientes (39%), em uma semana, em 23 pacientes (82%) e, em duas semanas, em 25 pacientes (89%); um paciente (4%) não apresentou alterações e dois pacientes (7%) morreram. Dezesseis (57%) não precisaram mais de oxigenoterapia em uma semana ($p < 0,001$). As concentrações séricas de proteína C-reativa, procalcitonina e fibrinogênio diminuíram significativamente ($p < 0,001$). As alterações pulmonares melhoraram em 21 pacientes (84%) dentro de duas semanas de tratamento; 19 tiveram alterações mínimas ou inexistentes no exame final. Como conclusão, os autores alegam que o tocilizumabe pode controlar os sintomas da COVID-19 grave, reduzindo a resposta inflamatória e melhorando rapidamente o estado clínico na maioria dos pacientes.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 02 de 11 critérios foram atendidos. Trata-se de uma coorte retrospectiva sem grupo controle. Dessa forma, dois critérios não puderam ser aplicados. Observou-se que a população do estudo era heterogênea em relação à presença de comorbidades e de co-tratamentos recebidos. O número amostral foi pequeno (n =28). As melhorias clínicas e radiológicas foram classificadas subjetivamente e os avaliadores não foram cegados. Não há informação sobre como a exposição (uso do tocilizumabe) foi medida. Portanto, não é possível avaliar se um método válido e confiável foi utilizado. Fatores de confusão não foram identificados nem considerados nas avaliações conduzidas. Não há informação sobre o tempo de acompanhamento dos pacientes. Não foi informado se esse acompanhamento foi completo, nem se estratégias para lidar com possíveis perdas de seguimento foram utilizadas.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

METILPREDNISOLONA

COORTE \ ESPANHA

Nessa coorte retrospectiva, 242 pacientes diagnosticados com COVID-19 foram avaliados. Os autores objetivaram verificar se um curso leve (125–250 mg/d por 3 dias consecutivos) de metilprednisolona (MP), melhoraria os resultados dos pacientes com COVID-19 na segunda semana após o início dos sintomas. Para isso, 61 pacientes fizeram parte do grupo MP e 181 foram alocados no grupo controle (sem terapia com MP). Não houve diferença entre os grupos em relação à idade, sexo e comorbidades. Durante o estudo, 22 pacientes faleceram: 4/61 (6,6%) no grupo MP e 18/181 (9,9%) no grupo controle. Na avaliação do risco de morte, os pacientes do grupo MP apresentaram um risco diminuído, em comparação com o grupo controle, com tendência a significância (*log-rank*, p = 0,102). Quando avaliados apenas os pacientes com baixa $SaO2/FiO_2$, 3/42 (7,1%) pacientes do grupo MP faleceram, contra 14/80 (17,5%) do grupo controle. Na avaliação do risco de morte, observou-se diferença estatística entre os grupos (*log-rank*, p = 0,041). Não houve diferença na análise univariada entre os pacientes com alto SaO_2/FiO_2. Quando avaliados os pacientes que morreram ou foram intubados, no grupo MP, 6/61 (9,8%) dos pacientes apresentaram esse desfecho, enquanto no grupo controle foram 25/181 (13,8%). Não houve diferença nessa análise, embora, segundo os autores, houvesse uma tendência a significância (*log-rank*, p = 0,125). Na sub-coorte de pacientes com baixo SaO_2/FiO_2, o grupo MP teve 5/42 (12%) pacientes com óbitos ou intubações e o grupo controle apresentou 20/80 (25%), com diferença estatística (*log-rank*, p = 0,032). Novamente não foram observadas diferenças quando comparados os grupos com alto SaO_2/FiO_2. Os autores concluíram que a administração de MP durante a segunda semana de COVID-19 melhora o prognóstico desses pacientes.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Como limitações pode-se destacar a natureza retrospectiva do estudo e a não identificação de fatores de confusão. Além disso, os autores relatam que os pacientes foram tratados com outras terapias, e que isso pode ter influenciado no desfecho do estudo. Vale ressaltar que esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

PLASMA CONVALESCENTE

QUASI-EXPERIMENTAL \ IRÃ

Neste estudo o objetivo foi avaliar a eficácia do plasma convalescente para o tratamento da COVID-19. Cento e oitenta e nove pacientes positivos para COVID-19, sendo 115 pacientes no grupo de terapia plasmática (TP) e 74 pacientes no grupo de controle, entraram neste estudo clínico multicêntrico. A comparação dos resultados, incluindo mortalidade por todas as causas, dias totais de hospitalização e necessidade de intubação dos pacientes entre os dois grupos de pacientes, mostra que 98 (98,2%) dos pacientes do grupo TP receberam alta hospitalar, o que é substancialmente mais alto em comparação a 56 (78,7%) pacientes no grupo controle. A duração dos dias de internação foi significativamente menor no grupo TP em comparação com o grupo controle (9,54 ± 5,07 *vs* 12,88

± 7,19 dias, *p* = 0,002). Apenas 8 pacientes (7%) no grupo plasmático convalescente necessitaram de intubação, enquanto a taxa foi de 20% no grupo controle. Os autores afirmam que este estudo fornece fortes evidências para apoiar a eficácia da terapia com plasma convalescente em pacientes com COVID-19 e recomenda esse tratamento para o manejo desses pacientes. A eficácia clínica, a disponibilidade imediata e o custo-benefício potencial podem ser considerados como principais vantagens dessa terapia.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 6 de 9 critérios foram contemplados. A principal limitação deste estudo está relacionada à atribuição de pacientes ao grupo controle. Devido à consideração ética, os médicos responsáveis relutaram em privar pacientes com COVID-19 da terapia com plasma convalescente. Portanto, os pacientes do grupo controle eram compostos principalmente por pacientes com apresentação clínica leve que não apresentavam correspondência de plasma convalescente no grupo sanguíneo na admissão hospitalar ou nos próximos três dias à internação. Assim, os grupos não eram similares entre si, não houve várias medições pré- e pós-intervenção e houve uso de uso de outros regimes de tratamento, incluindo medicamentos antivirais, juntamente com transfusão de plasma convalescente.

CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS

QUASI-EXPERIMENTAL \ *CHINA*

Este estudo teve como objetivo investigar a eficácia e segurança da terapia com células tronco mesenquimais (CTM) de cordão umbilical sobre os desfechos clínicos de 31 pacientes com pneumonia grave ou crítica devido à COVID-19. A idade mediana dos pacientes foi de 70 anos (IQR, 61–71 anos); 25 pacientes (80,6%) eram do sexo masculino. Todos (100%) necessitaram de tratamento suplementar com oxigênio, 26 (83,9%) receberam tratamento antiviral, 23 (74,2%) receberam antibióticos, 8 (25,8%) receberam imunoglobulina intravenosa, e 6 pacientes (19,4%) receberam metilprednisolona. O volume mediano de CTM infundidas foi de 200 mL (IQR, 100–300 mL). Em relação à segurança, os autores informaram que nenhum evento adverso foi atribuível ao transplante intravenoso de CTM. Após a primeira infusão de CTM, os resultados dos exames de RT-PCR para SARS-CoV-2 de 30 pacientes (96,8%) tornaram-se negativos, após um tempo médio de 10,7 dias (DP, 4,2 dias). Os autores compararam os resultados dos exames laboratoriais dos pacientes, antes e após a terapia com CTM. Foi descrito que esses parâmetros laboratoriais tenderam a melhorar após a terapia com CTM. Foram observados aumento na contagem de linfócitos (mediana [IQR], 1,09 [0,68–1,35] × 109/L *vs.* 1,43 [1,02–2,20] × 109/L; *p* < 0,001), diminuição na concentração de proteína C-reativa (mediana [IQR], 13,39 [1,30–38,86] mg/L *vs.* 0,50 [0,50–6,40] mg/L; *p* = 0,003), diminuição na concentração de procalcitonina (mediana [IQR], 0,07 [0,05–0,09] ng/mL *vs.* 0,04 [0,03–0,06] ng/mL; *p* < 0,001), diminuição na concentração de interleucina-6 (mediana [IQR], 13,78 [5,69–25,26] pg/mL versus 4,86 [2,13–8,19] pg/mL; *p* < 0,001), diminuição na concentração de dímero D (mediana [IQR], 495 [320727] ng/mL *vs.* 288 [197–377] ng/mL; *p* = 0,010) e elevação na PaO_2/FiO_2 (mediana [IQR], 242 [200–294]

vs. 332 [288–364]; *p* <0,001). A partir desses achados, os autores defendem que a terapia com CTM pode restaurar a oxigenação e regular as tempestades de citocinas em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, sem qualquer reação à infusão. Alegam que as CTM podem melhorar o microambiente e a função do pulmão, e diminuir a fibrose pulmonar, provavelmente devido à regulação da resposta inflamatória e à promoção do reparo e regeneração tecidual. Por fim, concluem que são necessários outros grandes estudos prospectivos em múltiplos centros para confirmar tais resultados.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies*, 06 de 09 critérios foram atendidos. Os participantes não receberam tratamentos/cuidados semelhantes, além da exposição ou intervenção de interesse. Não houve grupo controle para comparação dos desfechos. Não há informação sobre o período de acompanhamento dos pacientes. Sendo assim, não é possível saber se esse seguimento foi completo, nem se houve diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento.

HEPARINA

SÉRIE DE CASOS \ *ITÁLIA*

Trata-se de em relato de casos com seis pacientes tratados com heparina não fracionada e dez pacientes tratados com heparina de baixo peso molecular (HBPM). Foram pesquisados anticorpos usando um teste imunológico de látex para a determinação de imunoglobulinas totais (IgA; IgM; IgG) contra o complexo PF4-heparina. Os anticorpos contra heparina estavam presentes em três dos seis pacientes tratados com heparina não fracionada, enquanto estavam ausentes em todos os pacientes tratados com HBPM. Nos três pacientes positivos, a heparina foi substituída por fondaparinux na dose de 7,5 mg, seguida de aumento progressivo da contagem de plaquetas. Apesar do pequeno número de pacientes, a incidência de anticorpos do complexo anti-PF4-heparina parece ser maior do que se costuma ver na prática clínica. Assim, os autores acham adequado relatar essa observação, para que a possibilidade de anticorpos contra a heparina possa ser considerada em pacientes com infecção por SARS-CoV-2, levando em consideração que: (i) a condição específica da COVID-19 pode induzir a formação de anticorpos anti-heparina; (ii) esses anticorpos podem ter um impacto significativo no curso clínico; e (iii) esse risco deve ser considerado na escolha da terapia mais adequada.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, o estudo atendeu 1 de 10 critérios. Trata-se de informações divulgadas por meio de carta ao editor, o que pode justificar a ausência de muitas informações: não mencionam critérios de inclusão; não está claro se os pacientes avaliados tinham COVID-19 ou não; não é possível identificar se foram utilizados métodos válidos para identificação da condição dos pacientes; não relatam como foi a inclusão, tampouco dados demográficos dos incluídos; há poucas informações clínicas dos participantes, somente a intervenção sem posologia e presença e ausência de anticorpos; e por fim, não realizou análise estatística.

RITONAVIR, DARUNAVIR E HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Nesse estudo, os autores relatam o caso de um homem de 33 anos de idade com tumor de células germinativas testiculares diagnosticado com COVID-19. Os exames de sangue mostraram aumento de proteína C-reativa (PCR, 191,6 mg/dL) e pancitopenia grave devido a quimioterapia e transplante de células-tronco autólogas recente. Tomografia computadorizada de tórax e abdômen não mostrou pneumonia nem complicações abdominais. Imediatamente, o paciente iniciou tratamento antiviral com ritonavir (100 mg por via oral uma vez por dia), darunavir (800 mg por via oral uma vez por dia) e hidroxicloroquina (200 mg por via oral duas vezes por dia) com uma melhora gradual das condições clínicas; a febre desapareceu após 4 dias. Os exames de sangue mostraram redução progressiva da PCR (15,9 mg/dL) e a recuperação da leucopenia. Após 1 semana, o teste RT-PCR para SARS-CoV-2 ainda era positivo, enquanto a TC confirmou ausência de anormalidades no peito. A terapia antiviral foi interrompida por causa da resolução dos sintomas. Um teste rápido de SARS-CoV-2 IgG/IgM documentou o desenvolvimento inicial de uma resposta imunológica específica contra o vírus. O paciente foi acompanhado por mais alguns dias até receber alta, quando houve a negativação do SARS-CoV-2 em testes RT-PCR. Os autores concluíram que não se deve interromper a quimioterapia em pacientes com tumores diagnosticados com COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06 de 08 critérios foram atendidos. As características demográficas dos pacientes foram superficialmente descritas. Eventos adversos não foram relatados durante os tratamentos.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Os autores descrevem o curso clínico de um paciente, 40 anos, com pneumonia intersticial causada pela COVID-19, tratado com a combinação de um agente anti-interleucina 6 (IL-6) (tocilizumabe, esquema terapêutico não mencionado) e hemoadsorção (HA). Essa combinação foi usada para diminuir o aumento de mediadores inflamatórios, levando a danos nos pulmões. As concentrações séricas de IL-6 e proteína C-reativa (PCR) foram medidas antes do início do tratamento e nos 3 dias seguintes. No final do tratamento, os valores de IL-6 e PCR diminuíram de 1.040 para 415 pg/mL e de 229 para 59 mg/L, respectivamente. As trocas gasosas e a imagem do tórax melhoraram rapidamente e o paciente foi extubado 10 dias depois. Os autores concluem que a combinação de tocilizumabe e HA pode ser valiosa no tratamento da pneumonia associada à SARS-COV-2-19 e da SDRA causada pela liberação de mediadores inflamatórios.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 2 de 6 critérios foram contemplados. Como limitação, aponta-se que as características demográficas do paciente não foram descritas, o seu histórico clínico não foi apresentado como uma linha do tempo, as intervenções não foram claramente descritas e eventos adversos não foram mencionados.

GILTERITINIBE

RELATO DE CASO \ *REINO UNIDO*

O artigo descreve o caso de um paciente de 27 anos de idade, sexo masculino com leucemia mieloide aguda (LMA) e mutação no gene FLT3-ITD, com teste positivo para COVID-19 mesmo na ausência de sintomas respiratórios. O paciente foi tratado com gilteritinibe a partir do 3º dia. O tratamento demonstrou eficácia superior à quimioterapia de resgate no FLT3 recidivado/refratário, com baixa taxa de infecção e mortalidade precoce, embora não esteja atualmente licenciado para uso na LMA de novo. No dia 6, algumas mudanças no quadro clínico indicaram quadro típico de COVID-19 ele foi transferido para UTI, com piora acentuada no dia 13 e intubação, no dia 14 foi utilizada dexametasona. Ele foi extubado no dia 20, porém no dia 22 teve episódio febril associado a convulsões devido à bacteremia e foi reintubado e tratado com antibióticos. A partir do dia 25 o gilteritinibe foi interrompido temporariamente por 7 dias devido a características bioquímicas da cardiomiopatia relacionada ao choque séptico. O exame pós-indução da medula óssea mostrou remissão morfológica e uma redução significativa no FLT3. Ele foi extubado no dia 45 e o RT-PCR foi negativo no dia 60 de internação. O tratamento com gilteritinibe foi então continuado, com planos de seguimento pós alta. Os autores concluíram que, apesar de haver recomendação para descontinuação do tratamento de LMA durante a COVID-19, essa opção não era possível neste caso específico, e que o gilteritinibe como agente único pode ser administrado com segurança e induzir remissão em pacientes com LMA positiva para FLT3-ITD de novo. Apesar disso, os autores reconhecem que mais estudos são necessários para que o gilteritinibe possa ser considerado como uma opção de tratamento para pacientes com LMA com mutações nos genes FLT3 e COVID-19 grave.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 8 de 8 critérios. Alguns autores declararam conflito de interesse, com a indústria fabricante do medicamento.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *QATAR*

O artigo relata o caso de um paciente tratado com Hidroxicloroquina para a COVID-19, que era assintomático para deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase (G6PD) e Talassemia de Hemoglobina D. Paciente do sexo masculino, 26 anos de idade, sem comorbidades, apresenta-se ao Hospital Geral Hamad, Doha, Qatar, relatando dor de garganta há 3 dias, renite, cefaleia, tosse seca há dois dias e febre.

Ao exame físico fora constatado febre (39,6 °C), taquicardia (115 bpm), pressão arterial e saturação normais. Exames laboratoriais identificaram contagem de células brancas normais (7700/uL), anemia hipocrômica microcítica com aumento da distribuição de eritrócitos (RDW = 17.7%), e ureia elevada (9.2 mmol/L), creatinina (162 umol/L) e Proteína C-Reativa (34 mg/L). Foi diagnosticado com COVID-19 pelo teste de PCR positivo para SARS-CoV-2. Foi iniciado, então, tratamento com oseltamivir 150 mg, VO, 2x/dia, azitromicina 500 mg, IV, 1x/dia, lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg, VO, 2x/dia, hidroxicloroquina 400 mg, 2x/dia, ceftriaxona 2 g, 1x/dia, de acordo com o protocolo adotado no hospital. Como parte do protocolo para uso de hidroxicloroquina, foi realizado triagem dos níveis eritrocitários de G6PD, resultando em deficiência (< 9 mU/10^9 RBCs). Ademais, a eletroforese de hemoglobina revelou talassemia de Hemoglobina D. Baseado nesses resultados, o tratamento com hidroxicloroquina foi interrompido após 3 doses. Durante 14 dias de hospitalização, o paciente apresentou elevação das transaminases hepáticas e da lactato-desidrogenase (LDH = 300 U/L - ref. 135–225 U/L), e queda dos níveis de hemoglobina (inicial: 12,2 gm/dL; final: 9.1 gm/dL). O esfregaço de sangue periférico mostrou anemia microcítica hipocrômica moderada com anisocitose, esferócitos, esquistócitos (1,2%), hemácias fragmentadas, poucos ovalócitos e poucas células lacrimais. A contagem de reticulócitos foi de 0,7% na admissão, 0,8% no dia 10 e 0,7% no dia 18. Houve piora da condição clínica do paciente a partir do dia 3 da admissão, necessitando de aumento progressivo na suplementação de oxigênio. A partir do dia 12 de admissão, houve melhora significativa dos níveis de oxigênio, retornando ao seu estado basal no dia 15. Baseado nos achados clínicos do paciente, os autores concluem que o tratamento com hidroxicloroquina pode causar crise hemolítica em pacientes com deficiência de G6PD ou hemoglobinopatias, devendo este medicamento ser evitado ou o caso monitorado.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8 de 8 critérios foram contemplados. Apesar dos autores apresentarem relação causal entre a hidroxicloroquina e hemólise em um paciente com hemoglobinopatia concomitante à deficiência de G6PD, mais estudos precisam ser realizados para identificar se a crise hemolítica, em pacientes com diagnóstico de deficiência de G6PD, possui origem induzida por medicamentos ou pela infecção com SARS-CoV-2.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *IRLANDA*

Os autores escrevem para os editores da revista Respirology e relatam dados de seis indivíduos com pneumonia grave por COVID-19 e estado hiperinflamatório, tratados com tocilizumabe. Os resultados apresentados sugerem que, diferente dos estudos prévios publicados por outros grupos, o tocilizumabe teria um papel potencial no tratamento da COVID-19 em circunstâncias clínicas específicas da infecção pelo vírus. No presente estudo, foram incluídos pacientes com base na presença de pneumonia grave por COVID-19 e evidência de uma resposta hiperinflamatória. Foi administrado tocilizumab IV, 8 mg/kg (dose máx: 800 mg) em dose única. A droga foi evitada em pacientes com necessidade iminente de intubação/ventilação mecânica, imunossupressão conhecida, neoplasia ativa, infecção bacteriana não controlada, transaminases hepáticas 10 vezes os valores normais ou histórico de doença ulcerativa gastrointestinal significativa. Segundo os autores, os estudos prévios publicados apresentam uma

heterogeneidade muito grande entre os pacientes, ou em estágios já mais avançados da doença e, por isso, não foi observada melhora clínica na evolução da COVID-19. Ademais, o tocilizumabe foi administrado em combinação com outras drogas, não sendo possível dissociar os seus efeitos. Após o tratamento com tocilizumabe, foi observado um rápido declínio nos marcadores inflamatórios e uma menor necessidade de oxigênio em todos os pacientes. Dois pacientes inicialmente pioraram após o tocilizumabe e ambos foram admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI) e mantidos em suporte ventilatório com pressão positiva contínua nas vias aéreas, recebendo alta após 2 e 3 dias. Ao final de 7 dias todos os pacientes já haviam recebido alta.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews checklist* for case reports, o artigo contempla 4 dos 8 critérios listados. O número de pacientes que são submetidos ao tratamento com Tocilizumabe é extremamente pequeno, apesar de os critérios para inclusão e exclusão no estudo estarem bem definidos. O relato de caso traz importante contribuição para a compreensão da ausência de efeitos com o Tocilizumabe observados nos artigos publicados anteriormente e faz sugestões para próximos estudos que irão investigar o potencial efeito desse medicamento no tratamento da COVID-19.

AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ITÁLIA*

Nessa revisão narrativa, os autores discutem o uso de azitromicina (AZ) em pacientes com COVID-19. As principais evidências clínicas sobre o benefício de AZ com ou sem hidroxicloroquina (HCQ) ou cloroquina (CQ) na infecção por SARS-CoV-2 vem de um estudo aberto e não randomizado, realizado na França, no qual, os autores relataram que o uso desse medicamento combinado com HCQ preveniu a infecção por SARS-CoV-2. No entanto, esse estudo apresentou diversas fragilidades metodológicas, colocando em dúvida a confiabilidade dos resultados. Um outro estudo francês, com 11 pacientes sendo tratados com a mesma dosagem do anterior, apresentou resultados insatisfatórios. Assim como o anterior, o estudo teve várias limitações e pequeno tamanho amostral. Um terceiro estudo, este com 1438 pacientes, avaliou o desfecho clínico quanto à terapia recebida pelos pacientes: HCQ + AZ, somente HCQ, somente AZ e um grupo controle com terapia padrão. Não houve diferenças entre essas terapias em comparação ao grupo controle, na melhora clínica dos pacientes. De acordo com os autores, tanto a Organização Mundial da Saúde como a Agência Europeia de Medicamentos não emitiram nenhuma declaração sobre a eficácia e segurança da AZ no tratamento da COVID-19. Os autores concluem que não há evidências claras de que a AZ possa exercer benefícios efetivos no tratamento da COVID-19.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Trata-se de uma breve revisão sobre o uso de azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19. Percebe-se que o artigo é bem estruturado e detalhado, no entanto os autores não mencionam como foram as estratégias de busca e os critérios de inclusão dos estudos selecionados.

ANTICOAGULANTES

ARTIGO DE OPINIÃO \ *INDONÉSIA*

Neste artigo, os autores abordam o estado de hipercoagulabilidade em pacientes diabéticos e obesos com COVID-19. Apesar dos resultados promissores na redução da mortalidade entre pacientes hospitalizados com COVID-19 grave em uso de tromboprofilaxia com anticoagulação em dose padrão, a incidência de tromboembolismo venoso (TEV) permanece alta, o que acende o interesse em tromboprofilaxia anticoagulante de dose terapêutica ou de dose mais alta para pacientes graves com COVID-19 com essas comorbidades específicas. A dose ideal para tromboprofilaxia anticoagulante nos pacientes graves e gravemente doentes com COVID-19 permanece incerta, com as diretrizes disponíveis atualmente recomendando abordagens diferentes. Os autores discutem então que, embora alguns medicamentos sejam aparentemente eficazes, deve-se ter cautela, pois vários medicamentos que inicialmente foram vistos como promissores acabaram sendo ineficazes, com um risco maior de eventos adversos. Portanto, até que surjam mais resultados de ensaios clínicos randomizados em andamento (ECR), recomendam o uso de anticoagulação em dose padrão para estratégia de tromboprofilaxia de rotina em todos os pacientes com COVID-19 hospitalizados, enquanto tromboprofilaxia em dose intermediária em anticoagulação pode ser considerada em circunstâncias específicas (por exemplo, pacientes obesos), após avaliação cautelosa.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5 de 6 critérios foram contemplados. Como limitação, não está claro se os autores são experts no assunto.

RITUXIMABE

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ITÁLIA*

Os autores compartilharam a experiência obtida no tratamento de 371 pacientes que sofrem de doenças bolhosas autoimunes, e que são submetidos a uma ou mais terapias com azatioprina, micofenolato de mofetil, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina, corticosteroides tópicos, prednisona/prednisolona, dapsona e/ou doxiciclina. Os pacientes foram monitorados por contato telefônico e responderam que não haviam interrompido as terapias prescritas por conta própria, e as infusões programadas de rituximabe não foram adiadas. Um novo contato telefônico foi realizado e 47 (12,7%) pacientes relataram ter tido sintomas relacionados à COVID-19, 29 foram testados e 3 dos 371 (0,8%) confirmaram o diagnóstico, nenhum deles precisou ser hospitalizado. Os pacientes foram aconselhados a interromper as terapias imunossupressoras e reiniciá-las apenas em caso de cura completa. Nenhum dos 12 pacientes em uso de rituximabe apresentou sintomas relacionados a COVID-19 ou teste positivo, sugerindo que a continuidade do tratamento era segura nessa condição. Os autores concluíram que terapias imunossupressoras/imunomoduladoras e infusões de rituximabe devem ser continuadas em pacientes sem sintomas de COVID-19, a interrupção sem indicação pode determinar uma desregulação das citocinas inflamatórias. O tratamento deve ser interrompido em casos com sintomas respiratórios

moderados a graves ou histórico de contato com pacientes com COVID-19, retornando após a negatividade confirmada por *swab* ou remissão completa dos sintomas respiratórios.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, foram atendidos 4 de 6 critérios. O artigo tem como ponto forte discutir a manutenção de terapias imunossupressoras durante a epidemia da COVID-19, em pessoas que fazem uso contínuo destes medicamentos. Nenhum paciente confirmado fazia uso de rituxiumabe por isso a medicação foi mantida. Como o número de pacientes foi grande, aparentemente o estudo sugere que as evidências são consistentes. Ainda assim, trata-se de artigo de opinião com o objetivo de compartilhar uma experiência, e por isso não possui elementos suficientes para avaliar vieses e qualidade dos resultados para tomada de decisão no tratamento da COVID-19.

TOCILIZUMAB, ANAKINRA, ADALIMUMAB E INFLIXIMAB

REVISÃO NARRATIVA \ *IRÃ*

A síndrome da liberação de citocinas (CRS) é conhecida por uma resposta inflamatória sistêmica, a qual pode ocorrer devido a diversos fatores incluindo infecções e medicamentos. Diversos estudos têm demonstrado o aparecimento da síndrome em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, resultando em produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-1, e TNF-alfa, podendo inclusive levar à morte do paciente por hiperreatividade do sistema imunológico. A fim de promover o controle da CRS, alguns antagonistas de citocinas presentes no mercado podem ser utilizados. Desta forma, os autores desta revisão fazem algumas recomendações de opções terapêuticas com o objetivo de reverter a hiperinflamação em pacientes com COVID-19. De acordo com esta revisão, alguns achados clínicos na China têm demonstrado que o antagonista do receptor de IL-6, Tocilizumab, melhorou significativamente a oxigenação de pacientes com COVID-19. Outro estudo chinês também demonstrou bons resultados com o uso do Tocilizumab. Ademais, um relato de caso na França demonstrou sucesso ao reverter a falha respiratória de um paciente com câncer em uso de Tocilizumab. Já o medicamento Anakinra, um antagonista de receptor de IL-1, também demonstrou bons resultados em alguns estudos. O trabalho de Shakoory e colaboradores afirmou que a administração de Anakinra 2,0 mg/kg/h, IV, por 72 h poderia reduzir significativamente a mortalidade em pacientes com sepse grave. O TNF-alfa também é uma citocina importante em muitas doenças inflamatórias, e o aumento dos seus níveis sanguíneos tem aparecido em pacientes com COVID-19. Desta forma, a terapia anti-TNF foi considerada recentemente para reduzir a inflamação na COVID-19. Anticorpos como o infliximab ou adalimumab têm sido sugeridos por modular a resposta hiperinflamatória nos pacientes. Com base em estudos clínicos recentes, o bloqueio do TNF (não menciona o medicamento utilizado) causou uma rápida redução nas concentrações de IL-6 e IL-1. Ademais, Feldmann e colaboradores postularam que uma única infusão de anticorpo anti-TNF no estágio inicial da infecção pode ser eficaz no tratamento de pacientes com COVID-19 (42). No entanto, a precisão dessa hipótese deve ser confirmada por ensaios clínicos bem desenhados.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foram adotadas ferramentas para se avaliar a qualidade metodológica da revisão narrativa. Em leitura crítica, observou-se que os autores apresentaram poucos estudos evidenciando a utilização dos medicamentos citados na terapia contra a síndrome da liberação de citocinas em pacientes com COVID-19. Além disto, parâmetros clínicos dos pacientes e posologia dos medicamentos, com exceção do Anakinra, não foram mencionados.

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR (HBPM), CLOPIDOGREL, TICAGRELOR.

REVISÃO NARRATIVA \ ESPANHA

Pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 tendem a ter uma resposta inflamatória exacerbada, aumentando os riscos trombóticos, principalmente daqueles que necessitam de terapia intensiva. Esses pacientes apresentam fluxo venoso reduzido devido ao repouso prolongado no leito, alterações protrombóticas e danos endoteliais, que podem ser secundários à ligação do vírus ao receptor da enzima conversora de angiotensina II. Entretanto, as evidências sobre o manejo antitrombótico, as desordens de coagulação e também sobre a terapia anticoagulante de pacientes com COVID-19 ainda são escassas. Desta forma, os autores deste artigo buscaram sintetizar as informações existentes na literatura para promover uma abordagem prática sobre o manejo da terapia farmacológica antitrombótica. O presente trabalho relata a importância da avaliação de interações medicamentosas que podem ocorrer durante o uso concomitante de antivirais, como o lopinavir/ritonavir, potentes inibidores do citocromo P450 (CYP450), com fármacos antitrombóticos, como o rivarobaxan, apixaban, varfarina e clopidogrel. Além disso, a cloroquina e a hidroxicloroquina são moderados inibidores da CYP2D6 e da P-glicoproteína. Esses fármacos têm pouca interação com os anticoagulantes apixaban e rivaroxaban, mas deve-se ter cautela ao se administrar com dabigatran e edoxaban. Thachil colaboradores sugeriram que doses profiláticas de heparina de baixo peso molecular (HBPM) sejam consideradas para todos os pacientes que necessitam de hospitalização na ausência de contra-indicações. Um outro estudo considerando pacientes críticos constatou que o uso de HBPM levou a uma diminuição da inflamação, possivelmente devido às suas propriedades anti-inflamatórias. A terapia com agentes antiplaquetários, como clopidogrel e ticagrelor podem beneficiar os pacientes com COVID-19. Entretanto, deve-se atentar para as interações medicamentosas entre estes e os antivirais, também quando associados à HBPM. Por fim, os autores concluem que infelizmente não existe evidência científica sólida para apoiar a terapia antitrombótica em pacientes infectados com COVID-19.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foram adotadas ferramentas para se avaliar a qualidade metodológica da revisão narrativa. Em leitura crítica, observou-se que os autores se basearam em estudos que envolveram poucos pacientes, e em guias e protocolos chineses. Parâmetros demográficos e genéticos não foram apresentados como possíveis causadores de vieses. Ademais, o autor principal relatou conflitos de interesses com indústrias farmacêuticas.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

REFERÊNCIAS

1. Maurya C K, Misra R, Sharma P, *et al.* **Novel Stem Cells and Nucleic Acid-Based Vaccine Trials Against Viral Outbreak: A Systematic Evaluation During COVID-2019 Pandemic.** Ind J Clin Biochem https://doi.org/10.1007/s12291-020-00907-4.
2. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 24 July 2020.** Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso em: 23/07/2020.
3. Kochhar S, Salmon DA. **Planning for COVID-19 vaccines safety surveillance [published online ahead of print, 2020 Jul 10].** Vaccine. 2020;S0264-410X(20)30913-0. doi:10.1016/j.vaccine.2020.07.013
4. Azevedo TCP, Azevedo PCP *et al.* **Use of remdesivir for patients with Covid-19: a review article.** Rev Assoc Med Bras 2020; 66(6):838-841, http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.838
5. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A. **Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate COVID-19.** N Engl J Med. 2020. Disponível em: DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014
6. Lofgren AM, Nicol MR, Bangdiwala AS, Pastick KA, *et al.* **Safety of Hydroxychloroquine among Outpatient Clinical Trial 1 Participants for COVID-19.** July 13th 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.16.20155531.
7. Tomasiewicz K , Piekarska A, Stempkowska-Rejek J, *et al.* **Tocilizumab for patients with severe COVID-19: a retrospective, multi-centre study.** Expert Review of Anti-infective Therapy, DOI: 10.1080/14787210.2020.1800453
8. Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Bereciartua E, *et al.* **Second Week Methyl-Prednisolone Pulses Improve Prognosis In Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: An Observational Comparative Study Using Routine Care Data.** MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.16.20152868
9. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, *et al.* **Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study.** Transfus Apher Sci. 2020 Jul 15:102875. doi: 10.1016/j.transci.2020.102875.
10. Guo Z, Chen Y, Luo X, *et al.* **Administration of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with severe COVID-19 pneumonia.** Critical Care (2020) 24:420. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03142-8
11. Dragonetti D, Guarini G, Pizzuti M. **Detection of anti-heparin-PF4 complex antibodies in COVID-19 patients on heparin therapy.** Blood Transfus.2020;18:328. Disponível em: DOI: https://doi.org/10.2450/2020.0164-20
12. Giorgi U, Casadei C, Bronte G, *et al.* **High-dose chemotherapy in a patient with coronavirus disease (COVID-19).** European Journal of Cancer 136 (2020) 130e131. Doi: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.026
13. Berlot G, Tomasini A, Roman Pognuz E, Randino A, *et al.* **The Combined Use of Tocilizumab and Hemoadsorption in a Patient with SARS-COV-2-19-Associated Pneumonia: A Case Report.** Nephron. 2020 Jul 21:1-4. doi: 10.1159/000509738.
14. Wilson, A.**J.,** Troy-Barnes, E., Subhan, M., Clark, F., Gupta, R., Fielding, A.K., Kottaridis, P., Mansour, M.R., O'Nions, J., Payne, E., Chavda, N., Baker, R., Thomson, K. and Khwaja, A. Successful remission

induction therapy with gilteritinib in a patient with de novo FLT3-mutated acute myeloid leukaemia and severe COVID-19. Br J Haematol. doi:10.1111/bjh.16962

15. Sasi S, Yassin M, Nair A *et al.* **A Case of COVID-19 in a Patient with Asymptomatic Hemoglobin D Thalassemia and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency.** Am J Case Rep, 2020; 21. DOI: 10.12659/AJCR.925788
16. McCarthy C, Savinelli S, *et al.* **Tocilizumab therapy in individuals with COVID-19 infection and hyperinflammatory state, 2020, Respirology, doi: 10.1111/resp.13912**
17. Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, *et al.* **Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines.** Drug Safety (2020). Doi: https://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7
18. Wijaya I, Andhika R, Huang I. **Hypercoagulable state in COVID-19 with diabetes mellitus and obesity: Is therapeutic-dose or higher-dose anticoagulant thromboprophylaxis necessary?** Diabetes Metab Syndr. 2020 Jul 15;14(5):1241-1242. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.015.
19. Di Altobrando A, Patrizi A, Abbenante D, Bardazzi F. **Rituximab: a safe therapeutic option during the COVID-19 pandemic?** Journal of Dermatological Treatment. 22 de julho de 2020;1–3. DOI: 10.1080/09546634.2020.1800565
20. Roshanravan N, Seif F, Ostadrahimi A *et al.* **Targeting Cytokine Storm to Manage Patients with COVID-19: A Mini- Review.** Archives of Medical Research (2020). https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.06.012
21. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA *et al.* **Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic.** Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. Rev Esp Cardiol. 2020. https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.04.025
22. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 79: busca realizada em 24 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04483960/Australia	antiviral; antimalárico; imunoterapia	Lopinavir/ritonavir; hidroxicloroquina; plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	23/07/2020	University of Melbourne; The Peter Doherty Institute for Infection and Immunity; Australasian Society for Infectious Diseases
2	NCT04485429/Brasil	corticosteroide; anticoagulante	Metilprednisolona; heparina	Sem comparador	Recrutando	24/07/2020	D'Or Institute for Research and Education
3	NCT04483635/Canadá	suplemento alimentar	vitamina D3	Placebo	Ainda não recrutando	23/07/2020	CHUM, Montreal, Quebec, Canada|CHU Sainte-Justine (CHUSJ), Montreal, Quebec, Canada
4	NCT04486313/EUA	antiparasitário	Nitazoxanida	Placebo	Ainda não recrutando	24/07/2020	Romark Laboratories L.C.
5	NCT04486001/EUA	produto biológico	PSC-04 (células mesenquimais)	Sem comparador	Ainda não recrutando	24/07/2020	Personalized Stem Cells, Inc; VetStem Biopharma, Inc.; Fresno Community Hospital and Medical Center
6	NCT04485130/EUA	anticoolico	Dissulfiram	Placebo	Ainda não recrutando	24/07/2020	University of California, San Francisco
7	NCT04486482/EUA	produto biológico	KB-109	Placebo	Recrutando	24/07/2020	Kaleido Biosciences
8	NCT04483830/Mexico	anticoagulante	Sulodexide	Placebo	Recrutando	23/07/2020	Clinedem, San Luis Rio Colorado, Sonora, Mexico
9	NCT04486508/Irã	anticoagulante; antilipêmico	enoxaparina; atorvastatina	Placebo	Ainda não recrutando	24/07/2020	Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center
10	NCT04484493/Egito	corticosteroide; anticoagulante	momentasone furatenasal	Sem comparador	Ainda não recrutando	23/07/2020	Benha University
11	NCT04485169/ Paquistão	Imunoterapia	Terapia de troca de plasma	Sem comparador	Completo	24/07/2020	Pak Emirates Military Hospital

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
12	NCT04483375/China	Imunoterapia	anticorpo monoclonal anti-COVID-19 (SCTA01)	Placebo	Ainda não recrutando	23/07/2020	Sinocelltech Ltd.
13	NCT04483973/EUA	anti-inflamatório	Ebselen	Placebo	Ainda não recrutando	23/07/2020	Sound Pharmaceuticals, Incorporated
14	NCT04484025/EUA	anti-inflamatório	Ebselen	Placebo	Ainda não recrutando	23/07/2020	Sound Pharmaceuticals, Incorporated
15	NCT04483271/Jordânia	suplemento alimentar	Ômega-3	Sem comparador	Ainda não recrutando	23/07/2020	Applied Science Private University

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás- IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study- The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study- Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro- IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul- UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda- EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará- PROPESQ/UFC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972